

THESIS

MUNICH

1965

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

**Zur Frage der peristatischen Einflüsse
und genetischer Konstitution
bei der Entstehung von Atresien und Stenosen
des oberen Digestionstraktes**

Herta Thiel

AUS DER CHIRURGISCHEN ABTEILUNG DER UNIVERSITÄTS-
KINDERKLINIK MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Anton Oberniedermayr

ZUR FRAGE DER PERISTATISCHEN EINFLÜSSE UND GENETISCHER
KONSTITUTION BEI DER ENTSTEHUNG VON ATRESIEN UND STENOSEN
DES OBEREN DIGESTIONSTRAKTES

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
HERTA THIEL
aus Laupheim
München 1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. OBERNIEDERMAYR
Dekan:	Prof. Dr. O. HUG
Tag der mündlichen Prüfung:	15. 6. 1965

In Dankbarkeit
meinen Eltern und meinem Schwager
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A Einleitung und Zielsetzung der Arbeit	1
B Oesophagusatresien und Oesophagusstenosen	3
I Historischer Überblick	3
II Entwicklungsgeschichtlicher Überblick	3
III Pathogenese	4
1) Theorien zur Formalgenese	4
2) Pathologische Anatomie	11
3) Einteilung	12
4) Vorkommen	12
5) Teratogenetische Terminationsperiode	13
C Duodenalatresien und Duodenalstenosen	15
I Historischer Überblick	15
II Entwicklungsgeschichtlicher Überblick	15
III Pathogenese	17
1) Theorien zur Formalgenese	17
2) Pathologische Anatomie	20
3) Einteilung	20
4) Vorkommen	21
5) Teratogenetische Terminationsperiode	22
D Bisherige und eigene Untersuchungen zur Aetiology von angeborenen Atresien und Stenosen des Oesophagus und Duodenum	23
I Allgemeines	23
II Material und Gang der eigenen Untersuchungen	26
III Ergebnisse	27
1) Allgemeines	27
a) Lebensalter der Mutter	27
b) Geschlechtsverteilung	28
c) Kombination mit anderen Mißbildungen	29

	Seite
2) Exogene Faktoren	31
a) Unehelichkeit	31
b) Blutungen in der Gravidität	32
c) Aborte	33
d) Rasche Geburtenfolge	34
e) Abtreibungsversuche, Kontrazeptive	34
f) Traumen, körperliche Arbeit	34
g) Medikamente und Hormone	35
h) Ionisierende Strahlen	35
i) Mängelernährung, Hyperemesis gravidarum	36
k) Psychische Einwirkung	36
l) Stoffwechselerkrankung	37
m) Infektionskrankheiten	37
3) Endogene Faktoren	38
E Zusammenfassung und Schlussfolgerung	40
F Literaturverzeichnis	43

A EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Erst als um die Jahrhundertwende Pädiater und Geburtshelfer die Symptomatologie der angeborenen Verschlüsse und Verengungen des Magen-Darm-Kanals kennen lernten, war eine Diagnose dieses Leidens intra vitam möglich geworden. Zuvor konnte die Diagnose dieser Fehlbildung nur durch den Pathologen gestellt werden und auf Grund der wenigen Veröffentlichungen wurde ihr Vorkommen als große Seltenheit betrachtet. Nunmehr zeigte der Fortschritt in der Diagnostik, daß verhältnismäßig viele Neugeborene derartige nicht mit dem Leben zu vereinbarenden Atresien und Stenosen des Digestionstraktes zeigten. Diese neue Erkenntnis eröffnete nicht nur den Chirurgen ein weites Behandlungsfeld und weckte ihr Interesse, die diagnostischen Möglichkeiten zu verbessern und die chirurgische Technik zu verfeinern und zu vervollkommen, sondern es wurde auch zu der immer noch offen stehenden Frage der Aetiologie dieser Fehlbildungen Stellung genommen.

Der Erforschung von Mißbildungsursachen standen von vornherein außerordentliche Schwierigkeiten im Wege. Diese Tatsache brachte es mit sich, daß die Teratologie lange Zeit von morphologischen Gesichtspunkten beherrscht war. Demzufolge sind die systematischen Untersuchungen zur Aetiologie angeborener Stenosen und Atresien des Verdauungstraktes beim Menschen selten, sehr zum Unterschied zu den vielen aufgestellten Hypothesen zur Pathogenese dieses Leidens. Das Interesse der Forscher wandte sich erst in den letzten Jahrzehnten mehr und mehr auch der kausalen Genese mit Erfolg zu und hat in der Zwischenzeit die Probleme dieses Gebietes von den verschiedensten Seiten aus unter Berücksichtigung aller möglichen Aspekte zu lösen versucht. Es liegen bereits eine Reihe sowohl klinischer als auch experimenteller Forschungsergebnisse vor, die für einzelne Fragen eine exakte Lösung ermöglichen und darüber hinaus für die weitere Forschung auf diesem Gebiet als richtungsweisend betrachtet werden müssen. Sie lassen erkennen, daß es eine Reihe von Faktoren gibt, die Mißbildungen verursachen können, sei es, daß es sich um Keimesmutationen handelt, die den Erbgesetzen folgen, sei es, daß exogene oder auch endogene Momente störend in embryonale Entwicklungsvorgänge eingreifen. In diesen Faktoren sieht FRASER die Minorität von Mißbildungsursachen. Er glaubt, daß die meisten Fehlentwick-

lungen wahrscheinlich das Ergebnis einer komplizierten Wechselwirkung genetischer Veranlagung und subtiler Faktoren der intrauterinen Umwelt sind.

Es ist das Ziel dieser Arbeit zusammenzustellen, was über die möglichen Ursachen von Mißbildungen und speziell von Stenosen und Atresien des Verdauungstraktes bekannt ist, und die bekannten Ursachen durch eigene Untersuchungen zu ergänzen. Dabei stellt sich zunächst die Frage, welche Faktoren überhaupt ursächlich für die Entstehung von Stenosen und Atresien des Verdauungstraktes in Betracht kommen, und ob eine Zuordnung bestimmter Mißbildungen zu gewissen peristatischen Faktoren vollständig oder teilweise möglich ist. Bei mehreren möglichen Ursachen ist zu unterscheiden, wie groß ihr jeweiliger Anteil an der Entstehung der Gesamtzahl der beobachteten Mißbildungen ist.

B OESOPHAGUSATRESIEN UND OESOPHAGUSSTENOSEN

I HISTORISCHER ÜBERBLICK

Im Jahre 1670 veröffentlichte DURSTON erstmalig eine Beschreibung einer einfachen Oesophagusatresie bei einem Siamesischen Zwillingpaar, wobei nur ein Zwillingsgeschwister diese Fehlbildung zeigte. Eine ausführliche klinische und pathologisch-anatomische Beschreibung über die häufigste Oesophagusmißbildung, einer Atresie in Kombination mit einer Fistelbildung des distalen Speiseröhrensegmentes zur Trachea, finden wir 1682 bei GIBSON und über 100 Jahre später bei HOWSTON. 1803 berichtet BAILLIE über eine septumförmige Stenose der Speiseröhre mit einer zentralen Öffnung. In den folgenden Veröffentlichungen finden wir bereits eine Zusammenstellung mehrerer Fälle. So beobachtete MACKENZIE (1883) 43 solcher Fehlbildungen, KREUTER konnte (1905) über 111 und HÄCKER und LOTHEISSEN (1926) über 223 Fälle mit Oesophagusstenose und -atresien berichten. In den folgenden Jahren häuften sich die kasuistischen Mitteilungen, die mehr und mehr das Interesse weckten, an Hand großer Untersuchungsreihen genaue Kenntnis über die kausale Genese kongenitaler Speiseröhrenverschlüsse und -verengungen zu erhalten.

II ENTWICKLUNGSGESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

Die Entwicklung beim 4 Wochen alten Keimling ist bereits so weit fortgeschritten, daß nur noch zwischen Vorder- und Hinterdarm unterschieden wird. Kranial und kaudal ist der Darm durch je eine Membran verschlossen, die aus verklebtem Ento- und Ektoderum bestehen und primäre Rachenhaut, membrana buccopharyngica sowie Kloakenmembran genannt wird. Es beginnt die Differenzierung der Anlagegebiete der einzelnen Organe, die aus dem Vorderarm entstehen. Nach den Angaben von ANDERS, POLITZER und PORTELE wird bei Embryonen von 4 mm Länge der Respirationstrakt durch eine bilateral symmetrische Vorwölbung des Vorderdarmes kranial

von der Leberbucht dargestellt. Hierauf wird der kranialwärts anschließende Teil des Vorderdarms in kaudo-kranialer Richtung in ein ventrales und dorsales Epithelrohr zerlegt, welches einerseits Trachea und Larynx, anderseits den Oesophagus bilden. Zwischen den beiden Epithelrohren liegt das Septum ösophago-tracheale. Gleichzeitig mit diesem Septierungsvorgang erfolgt eine mächtige Längenzunahme gerade in diesem Embryonalbereich. Die vollkommene Trennung von Trachea und Oesophagus ist nach HIS bereits bei einem Embryo von 7 mm Länge erreicht. Der ganze Vorgang spielt sich also während des Wachstums des Embryos von 3, 2 bis 7 mm ab.

Bei Keimlingen von etwa 20 mm Länge läßt sich in den lateralen Abschnitten des Oesophagusquerschnittes eine konstant zu beobachtende Epithelproliferation feststellen. Diese bleibt aber im Gegensatz zu den niederen Wirbeltieren beim menschlichen Embryo nur auf die seitlichen Teile des Oesophaguslumen beschränkt, so daß der Oesophagus in keinem Stadium der Entwicklung eine physiologische, epitheliale Atresie durchmacht (ANDERS, FORSSNER, JOHNSON, SCHRIDDE).

SCHRIDDE und SCHAFFNER konnten feststellen, daß während der Ontogenese des Oesophagus sich fünf aufeinanderfolgende Epithelgenerationen nachweisen lassen, bis es zur Entwicklung des definitiven Plattenepithels kommt. Auf das einschichtige, entodermale Epithel folgt ein mehrschichtiges Zylinderepithel, sodann Flimmerepithel, nachfolgend polyedrische und schließlich das endgültige, mehrschichtige, nicht verhornende Plattenepithel.

III PATHOGENESE

1) Theorie zur Formalgenese

In der Literatur finden wir zahlreiche Theorien, die die Entstehung der angeborenen Oesophagusatresien, -stenosen und Oesophagotrachealfisteln zu erklären versuchen.

Die älteren Anschauungen seien nur erwähnt, da sie auf falschen Vorstellungen von der Entwicklungsgeschichte aufbauen. LEVEN dachte sich die Atresie dadurch entstanden, daß die Verwachsung des Vorderdarms mit dem Hinterdarm unterblieben sei. LUSCHKA sprach von primär partieller Obliteration als Ursache der Atresie, während DE BARY eine fetale Entzündung als Ursache verantwortlich machte.

Andere Autoren (KLEBS, GIFFHORN, LEDWIG) führen die angeborenen Stenosen und Atresien des Oesophagus auf eine Deviation der seitlichen Leisten zurück, die dazu bestimmt sind, den Schlunddarm in Oesophagus und Trachea zu sondern. Bei diesem Prozess soll das Vorderdarmgewebe für die Trachea "aufgebraucht" oder von der Lungenanlage mit "vereinnahmt" werden, so daß für die Oesophagusbildung nicht mehr genügend Gewebe übrig bleibt.

Schließlich sind noch ältere Auffassungen, die für die Kausalgenese mehr mechanische Vorgänge verantwortlich gemacht haben, zu erwähnen, da sie in jüngerer Zeit wieder an Bedeutung gewonnen haben. Viele Autoren vertreten die Ansicht, daß die Entstehung des angeborenen Oesophagusverschlusses in naher Beziehung zu Gefäß- und Herzmißbildungen stehe. So geben MEHNERT und KRAUS (1899 und 1920) als Ursache von Oesophagusdefekten abnormal entspringende oder verlaufende, die Speiseröhre komprimierende Gefäße an, wie rechts deszendierende Aorta oder eine von der Aorta deszendens entspringende rechte Arteria subclavia, oder Verdoppelung des Aortenbogens. Ähnliche Befunde bei Oesophagusatresien sahen auch FLUSS, LANGMANN und jüngst HAIGHT (1957). Diese Gefäßanomalien sollen zu einer frünembryonalen Druckatrophie der Speiseröhre führen. WOJTA glaubt ebenfalls, daß die Oesophagusatresie auf Grund einer Abschnürung durch embryonale, persistierende oder zu spät obliterierende Gefäße entsteht.

Weiterhin wurde der durch die wachsende Herzanlage auf den embryonalen Oesophagus sich auswirkende Druck (Zausch), abnorme Rückenkrümmung und eine allzu starke Nackenbeuge (Schmitz) angeschuldigt.

INGALLAS und PRINDLE (1949) stellen die Theorie auf, daß sich Druckschwankungen der Herzaktion über flüssigkeitsgefüllte Recessus auf den Vorderdarm auswirken und durch die intermittierenden Kompressionen des Oesophagus teilen.

Grundverschieden von allen bis jetzt erwähnten Erklärungsarten ist die Okklusionstheorie nach TANDLER - KREUTER - FORSSNER die, wenn auch mehr oder weniger eingeschränkt, bis in die neueste Zeit ihre Verteidiger gefunden hat. TANDLER fand bei der Untersuchung menschlicher Embryonen das Duodenum bei 10 - 14 1/2 mm langen Früchten durch Epithelmassen verstopft. KREUTER dehnte diese Untersuchungen auf Colon und Oesophagus aus. Er fand eine solche vorübergehende Epithelverklebung als eine normale Entwicklungsstufe auch bei diesen Darmabschnitten. Diese Autoren führen nun die Ursache der Speiseröherverschlüsse auf eine Hemmung der Rückbildung embryonaler Epithelokklusionen zurück. Die Oesophagustrachelfistel soll nach KREUTERS Ansicht dadurch zustande kommen, daß die persistierenden embryonalen Verklebungen einen hemmenden Einfluß auf die zusammenwachsen-

den Leisten ausüben. KREUTER hat aber übersehen, daß die Septierung zu einem früheren Zeitpunkt als die physiologische Rekanalisation des Oesophaguslumen erfolgt. SCHRIDDE und ANDERS haben diese Untersuchungen an einem großen Material wiederholt. Sie konnten jedoch KREUTERS Befunde keineswegs bestätigen. Nach ihren Untersuchungen macht der Oesophagus zu keinem Zeitpunkt der Ontogenese eine totale epitheliale Atresie durch, sondern das Phänomen der Epithelproliferation bleibt nur auf die sogenannten Seitenhörner des Oesophagus beschränkt. Somit kann die Epithelproliferation bei der Entstehung der angeborenen Stenosen und Atresien des Oesophagus jedoch nur eine sekundäre, unterstützende Rolle spielen. ANDERS sieht den Hauptgrund vielmehr in einer Wachstumsdeviation des Septum ösophago-tracheale. Diese Annahme wird durch die Befunde GRÜNWALDs (Yanesakin Ysander) bestätigt, der schon bei einem 9 mm langen Embryo das typische Bild der Oesophagusatresie mit Oesophagotrachealfistel beobachtet hat.

Nach neueren Untersuchungen von POLITZER und PORTELE sind Oesophagusatresie und Oesophagotrachealfistel zwei voneinander zu trennende, selbständige Mißbildungen. Die Oesophagotrachealfistel entsteht nach POLITZER und PORTELE sowie ROSENTHAL infolge unvollkommener Unterteilung des Vorderdarms in Trachea und Oesophagus, wobei abnorme Vorgänge im Epithel die eigentliche Ursache der Fehlbildung darstellen sollen. Die Oesophagusatresie wird dagegen sehr frühzeitig bei Embryonen von 4 - 7 mm Länge durch ein Mißverhältnis zwischen Längenwachstum und Epithelproliferation zu erklären versucht. Hierbei soll die Epithelzellwucherung im Oesophagus mit dem Gesamtwachstum nicht Schritt halten.

So besteht bis heute über die formale Genese der beschriebenen Bildungsfehler keine einheitliche Auffassung. Den höchsten Grad an Wahrscheinlichkeit räumt HECKER jener Theorie über die Entstehung der Oesophagusatresie mit einer Oesophagotrachealfistel ein, die in dieser kombinierten Fehlbildung nicht zwei verschiedene separate Vorgänge sieht, sondern versucht, beide Mißbildungen durch einen Entwicklungsgang zu erklären. In Anlehnung an HOFFMANN, GIFFHORN, FISCHER und LEWIS hält HECKER die folgende Ansicht für die zutreffendste:

"Die normale Abtrennung der Lungenanlage vom Vorderdarm geschieht durch eine in kaudo-kranialer Richtung fortschreitende Septierung, ein reiner epithelialer Vorgang (POLITZER, PORTELE, SMITH). Die Abschnürung erfolgt in der Frontalebene des Keimlings und beginnt am distalen Ende der Lungenrinne. Kommt es nur zu einer geringgradigen Verdrehung der Abschnürungsebene um ihre Horizontalachse, so vereinigen sich die beiden, das Septum bildenden

lateralen Leisten mit ihren distalen Enden an der Hinterwand des Vorderdarms. Es resultiert daraus eine Verbindung zwischen dem untersten Oesophagusanteil zur Trachea nahe der Bifurkation und ein oberer Speiseröhrenblindsack. In Höhe des dritten Brustwirbels bleibt der obere Blindsack liegen, während das distale Speiseröhrensegment durch seine Verbindung mit der Trachea deren Längenwachstum nach kaudal mitmacht, wodurch die spätere Distanz zwischen den Oesophagussegmenten erklärt wird (SNYDER). Da die Septierung - hier fehlerhaft - einen epithelialen, entodermalen Vorgang darstellt, ist durch die Atresie und Fistelbildung der mesenchymale Anteil der Speiseröhre, das Muskelgewebe nicht betroffen und wird vom Chirurgen zuweilen bei der Operation als Strang zwischen Fistel und Blindsack gefunden. Dieser Strang besteht nach Untersuchungen POLITZERs aus Muskelgewebe, der tunica muscularis des Oesophagus. Ist die Verdrehung der Abschnürungsebene nicht so stark, so kommt das kaudale Ende des Septums etwa in der Mitte des Vorderdarms zu liegen. Das Ergebnis ist eine reine Oesophagotrachealfistel in Höhe der Bifurkation (Abb. b).

Eine weitere Entstehungsmöglichkeit der Oesophagotrachealfistel ist in Abb. d dargestellt. Die von lateral nach medial vorwachsenden Leisten haben sich an einer Stelle nicht vereinigt. Das Septum ist lückenhaft, die entstehende Fistel wird kranial der Bifurkation zu finden sein (Abb. d). Bereits früher hat sich HECKER, ähnlich wie PAUL, zur Erklärung des Zustandekommens bestimmter Formen von Nebenlungen der Theorie einer Drehung der Septierungsebene bedient.

Bisher wurde die Abschnürungsebene parallel der Verlaufsrichtung des Vorderdarms angenommen. Weist sie aber eine dorsale Krümmung auf, so entsteht eine Stenosierung des Oesophagus (Abb. e). Erreicht, wie in Abb. f dargestellt, der Scheitelpunkt des dorsal gewölbten Septums die Hinterwand des Vorderdarms, so wäre eine Speiseröhrenatresie die Folge.

Sehr einleuchtend erscheint auch die Annahme von LATEINER, der neben der Bildung des vertikalen Septums durch die Seitenleisten noch einen Sporn vermutet, der den Leisten von ventro-kaudal entgegenwächst (Abb. 2a). Wenn die Leisten wohl untereinander, nicht aber mit dem Sporn zusammenwachsen, dann werden, so meint LATEINER, ihre unteren freien Enden zur Zeit der nun erfolgenden Epithelwucherung mit der Hinterwand des Oesophagus verkleben und sich nicht mehr lösen. Das Ergebnis wäre eine Oesophagusatresie mit Oesophagotrachealfistel.

Es erscheint nun der Versuch sinnvoll, den von KREUTER für reine Atresien nachgewiesenen Entstehungsgang durch eine nicht gelöste Epithelproliferation mit der Septierungstheorie in Einklang zu bringen. Wir wissen durch POLITZER und PORTELE sowie das erst kürzlich publizierte histologische Untersuchungsergebnis von SMITH, daß nach erfolgter Septierung, ein rein entodermaler Vorgang, die epithelialen Zellen des Septums vom Zentrum nach peripher hin untergehen und durch mesenchymale Zellen ersetzt werden. Damit sind Oesophagus und Trachea getrennt. Dieser Vorgang wurde von SMITH durch eindrucksvolle Mikrophotogramme belegt.

Bei der Abschnürung der Lungenrinne in Höhe der Bifurkation wird relativ viel Gewebe des Vorderdarms beansprucht. Die physiologisch okkludierende Epithelproliferation ist vor allem in Bifurkationsnähe anzutreffen. Wird nun die Abschnürungsebene, wie in Abb. 1b dargestellt, bei den winzigen Verhältnissen nur um einen minimalen Betrag verdreht, so bleibt für die Speiseröhre in der distalen Region des Septums nur relativ wenig Gewebe übrig, und eine Epithelproliferation wird den hier besonders engen Oesophagus leicht verschließen können. Die Nekrosebildung innerhalb des Septum oesophago-tracheale, das die Vorderwand der Speiseröhre bildet, kann also durchaus für die Speiseröhrenwand benötigtes Zellmaterial ergreifen, das dann zugrunde geht und durch Bindegewebe ersetzt wird. Die Reste der entodermalen Zellen zusammen mit den mesenchymalen bilden dann jenen Strang zwischen oberem Blindsack und unterem zur Trachea gefisteltem Segment, den wir bei Operationen dieser Fehlbildungen manchmal noch antreffen. Des weiteren wäre denkbar, daß in dem eben geschilderten engen Oesophagusabschnitt die epithelialen Verklebungen bei der Epithelproliferation so innig sind, daß sie sich nicht mehr lösen. Auch diese Situation könnte die oben erwähnte Strangbildung erklären.

Abbildung 1 : Schematische Darstellung zur Theorie der Entwicklung einer Oesophagusatresie und Oesophagotrachealfistel

a = normaler Vorgang
b - f = fehlerhafte Septierung

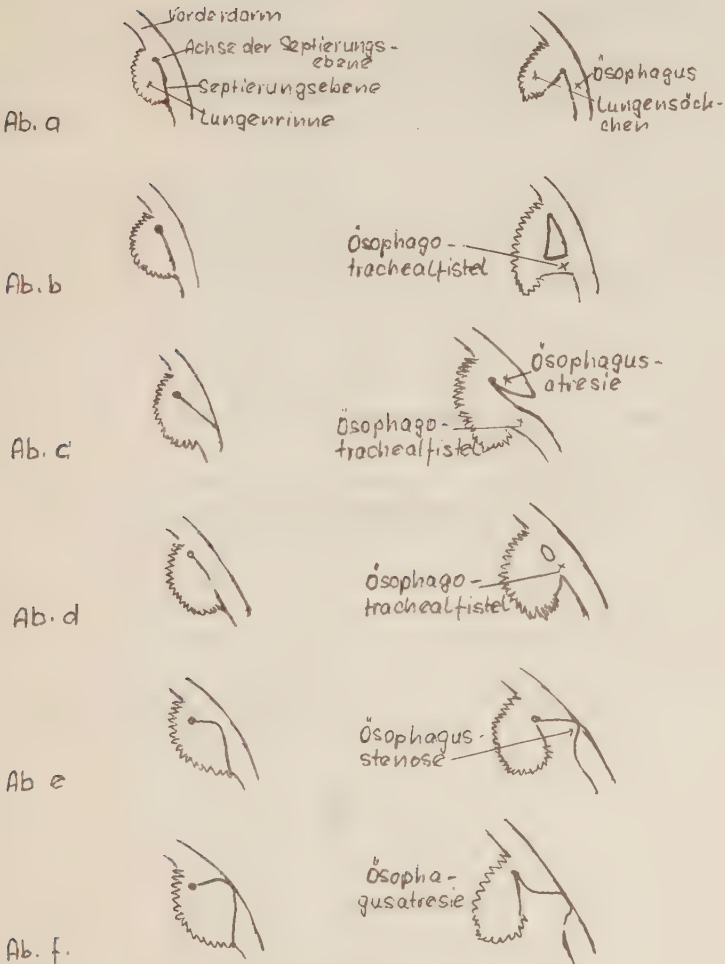
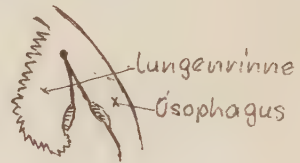
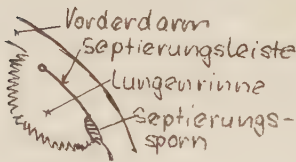


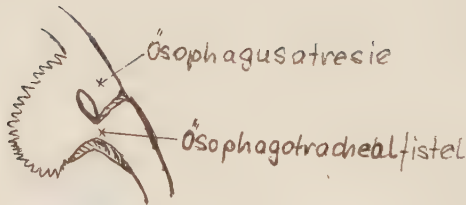
Abbildung 2 : Schematische Darstellung zur Theorie der Oesophagusatresie- und Oesophagotrachealfistelentstehung nach LATEINER

a = normaler Vorgang
b = Fehlerhafte Entwicklung

Ab. a



Ab. b.



2) Pathologische Anatomie

Das typische Erscheinungsbild der Oesophagusatresie mit Oesophagotrachealfistel ist dieses: der obere Abschnitt der Speiseröhre beginnt ganz normal, aber endet nach kurzer Strecke als Blindsack. Dieser obere Abschnitt hat eine Länge von etwa 1,5 - 2 cm, ganz selten bis zu 4 cm. Der Sack ist in der Regel erweitert, d. h. anderthalb bis zweimal so weit, als dem normalen Lumen entsprechen würde. Die Wand, und zwar die Muskulatur, ist dabei oft erheblich verdickt.

Der untere Oesophagusabschnitt, durchschnittlich 4 - 5 cm lang, verhält sich am kardialen Ende durchaus normal, verfolgt man ihn nach oben, so findet man, daß er in die Trachea, etwas oberhalb der Bifurkation, seltener tiefer in einen Bronchus einmündet. Die Öffnung an der Einmündungsstelle ist charakteristisch schlitzen- oder halbmondförmig gestaltet. Von der Trachea aus gesehen stellt dieser untere Abschnitt eigentlich ihre direkte Fortsetzung dar. Es geht also an der Kommunikationsstelle die hintere Wand der Trachea über in die vordere Oesophaguswand und wir finden fast immer eine ganz deutliche Fältelung in der Trachea und auch noch im obersten Abschnitt der daraus entspringenden Speiseröhre. Diese letztere ist oben noch etwas verjüngt, erreicht aber bald die gehörige Weite. Zwischen dem oberen und unteren Abschnitt des Oesophagus besteht in vielen Fällen ein Verbindungsstrang, meist ein muskulöser oder fibromuskulärer. In seltenen Fällen fehlt eine solche Verbindung gänzlich. Sehr selten sind beide Speiseröhrenabschnitte aneinander verschoben. Die Achse der beiden Stümpfe braucht keine Gerade zu bilden. Ist der Defekt nicht groß, sieht man bisweilen die Muskulatur des oberen Abschnitts kontinuierlich in die des unteren übergehen.

Die isoliert auftretenden Stenosen werden meist im mittleren und unteren Drittel der Speiseröhre angetroffen. Der oberhalb der Stenose liegende Oesophagusabschnitt ist gewöhnlich hypertropisch und mehr oder weniger stark dilatiert. Gelegentlich ist die Ausweitung einseitig und hat die Gestalt eines Divertikels.

3) Einteilung

Unter den zahlreichen Einteilungsversuchen der verschiedenen Formen eines angeborenen Speiseröhrenverschlusses ist das Schema von E. C. VOGT am bekanntesten geworden. Siehe Abb. 3.

Abbildung 3 : Einteilung der Speiseröhrenverschlüsse nach Typ VOGT



- I. Vollständiges Fehlen des intrathorakalen Oesophagus
- II. Oesophagusatresie mit intrathorakalem oberem und unterem Blindsack
- III. Oesophagusatresie mit Fistelbildung zur Trachea
 - A: Fistel vom oberen Speiseröhrenblindsack
 - B: Fistel vom unteren Speiseröhrenblindsack
 - C: Fistel vom oberen und unteren Speiseröhrenblindsack
 - H-FORM: Oesophagotrachealfistel ohne Atresie der Speiseröhre.

Die Stenosen lassen sich im wesentlichen in drei Typen einteilen.

- 1. Sanduhrförmige Verengung des Oesophagus auf einer kurzen Strecke
- 2. Membranartiger Verschuß mit zentraler exzentrisch gelegener Diaphragmaöffnung
- 3. Lokalisierte, fibrös oder fibromuskuläre Verdickung der Oesophaguswand mit Einengung des Lumens.

4) Vorkommen

Die bisher in der Literatur mitgeteilten Angaben über die Häufigkeit dieser Entwicklungsstörung sind keineswegs übereinstimmend, sie lassen sogar weitgehende Unterschiede erkennen. Der ursprünglich als selten angegebene Befund, der von SHUKOWSKY und BARON unter 50 000 Sektionen einmal festgestellt wurde, ist nach zahlreichen neueren Beobachtungen wesentlich häufiger.

Die Häufigkeit schwankt nach POSTLETHWAIT zwischen 1 : 800 und

1 : 12 000 Geburten. STOLOWSKY errechnete einen Durchschnittswert von 1 : 3 600. BETTEX, der für die Schweiz einen Wert von 1 : 10 000 fand, glaubt, daß drei von vier Fällen entweder nicht aufgedeckt oder der Behandlung nicht zugeführt werden. REHBEIN setzt das Auftreten eines Speiseröhrenverschlusses gleich mit der Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte.

Die weitaus häufigste Form unter dieser Fehlbildung ist der Typ III. B. KREUTER errechnete 87 %, GROB gibt sogar 95 % an. Eine Zusammenfassung der Angaben mehrerer Autoren (KONRAD, SWENSON, DUKE, GERTZ, HAIGHT, DE BOER, STEPHENS, BATTERSBY, LEVEN, KOOP, KREUTER) ergibt folgendes Verhältnis der einzelnen Formen der Oesophagusatresien. Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1 :

Gesamt	I	II	IIIA	IIIB	IIIC	H-Form
1265	2	84	9	1114	45	32

Aus unserer eigenen Untersuchungsreihe ermittelten wir nachstehende Zahlen. Siehe Tabelle 2.

Tabelle 2 :

Gesamt	I	II	IIIA	IIIB	IIIC	H-Form	Stenose
50	0	2	0	46	0	0	2

5) Teratogenetische Terminationsperiode

Das Studium der Oesophagusfehlbildungen erlaubt im Verein mit den anzutreffenden Begleitmißbildungen die teratogenetische Terminationsperiode dieses Leidens genau zu begrenzen. GRÜNWALD beschrieb (1940) bereits bei einem 9 mm langen menschlichen Embryo diese Mißbildung. So wird heute allgemein

angenommen, daß der maßgebliche Manifestationstermin für die Entstehung der Oesophagusmißbildungen in der frühen Embryonalzeit und zwar zwischen der dritten bis fünften Woche der fetalen Entwicklung bzw. bis zu einer Länge des Embryo von 3,5 - 7 mm liegt. Somit verlieren alle Versuche, die Mißbildung durch Faktoren zu erklären, welche nach dieser "kritischen Phase" zur Wirkung gelangen, an Bedeutung.

C DUODENALATRESIEN UND DUODENALSTENOSEN

I HISTORISCHER ÜBERBLICK

CALDER beschrieb als erster im Jahre 1752 einen Fall von Duodenalatresie bei einem Neugeborenen. Im Jahre 1797 beobachtete OSIANDER dieselbe Mißbildung und 1808 erschien die erste ausführliche Arbeit über Verschlüsse und Verengungen des Duodenum. MECKEL erwähnt in seiner Pathologischen Anatomie 1819 mehrer Beispiele von Darmverschlüssen, 1859 forschten BLAND und SUTTON eingehend nach kausalen Faktoren, THERIMIM sammelte 1877 alle bis dahin bekannten Fälle und fand in St. Petersburg unter 150 000 Geburten 9, und in Wien unter 111 000 Geburten 2 Neugeborene mit Duodenalverschluß. CORDES veröffentlichte 1901 eine Kasuistik über 57 einschlägige Fälle. 1924 erschien von PEHU und AUBERGE eine große zusammenfassende Arbeit. Mit den verbesserten diagnostischen Möglichkeiten häuften sich verständlicherweise die Mitteilungen beträchtlich.

II ENTWICKLUNGSGESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

Das primitive Darmrohr steht in der 4. Fetalwoche in der medianen Sagittalebene. Gegen Ende der 4. Fetalwoche stellt sich die Magen-Duodenum-Schleife quer in die Frontalebene ein, wobei der Magenfundus links, der Pylorus und das Duodenum rechts vor die Gefäßachse (Aorta) zu liegen kommen. Aus dem kranialen Schenkel der Nabelschleife, der bis zum ductus vitello intestinalis reicht, entwickeln sich Jejunum und oberes Ileum, aus dem kaudalen Schenkel das untere Ileum und das proximale Colon bis zum Colon transversum. Den kranialen Fußpunkt der Nabelschleife bildet die primitive Flexura duodeno-jejunalis, den kaudalen die primitive Colonflexur. Die zunächst kurze Nabelschleife wächst aus der durch strake Entwicklung der Leber beengten Bauchhöhle ins Nabelschnur-coelum vor und bildet während der 5. - 10. Fetalwoche den Inhalt einer fetalen Nabelhernie. Die definitive Darmlage wird durch eine Drehung der Nabelschleife um die

Achse der sie versorgenden Arteria mesenterica cranialis erreicht. Diese Drehung erfolgt um $3 \times 90^\circ = 270^\circ$ in zur Uhrzeigerbewegung entgegengesetzter Richtung. Nach einer ersten Drehungsphase von 90° , die etwa in der 8. Fetalwoche beendet ist, kommt die primär segittal gestellte Nabelschleife in eine Transversalebene zu liegen. Die beiden Fußpunkte der Nabelschleife stehen nun nicht mehr übereinander, sondern nebeneinander, die primitive Flexura duodeno-jejunalis rechts, die primäre Colonflexur links der Arteria mesenterica cranialis.

In der 10. Fetalwoche tritt die Nabelschleife in die Bauchhöhle, die sich ausgeweitet hat, zurück und vollführt eine weitere Drehung um 90° . Dabei kommt die Pars inferior duodeni hinter die Gefäßachse, das proximale Colon vor dieselbe zu liegen, und durch eine weitere Drehung um 90° wird das proximale Colon von vorn nach rechts und der Dünndarm von dorsal nach links umgelagert. Die Drehung der Nabelschleife um total 270° ist in der 11. - 12. Fetalwoche beendet. In dieser Zeit steht das Coecum noch hoch im Epigastrium unter der Leber. Erst in einem weiteren Stadium erreicht das Coecum durch Eigenwachstum das proximale Colon seine endgültige Lage im rechten Hypogastrium. Während dieser Zeit bilden sich auch Verklebungen des Mesocolon ascendens an der rechten Bauchflanke. Dadurch wird aus der ursprünglich stielförmigen eine lineäre Radix mesenterii, die von der definitiven Flexura duodeno-jejunalis links oben zum Ileo-coecalwinkel rechts unten verläuft. Das Mesocolon descendens verklebt schon mit der linken Bauchwand nach der Umlagerung dieses Darmabschnittes nach links im Anschluß an die erste Drehungsphase um 90° . Das sich zum Omentum majus ausweitende Mesogastrium dorsale verwächst mit dem freibleibenden Mesocolon transversum.

Während das primitive Darmrohr von der 4. Fetalwoche ganz bestimmten Drehungsprozessen unterworfen ist, beginnen sich in dem bis zur 5. Fetalwoche offenen Darmlumen entscheidende Vorgänge abzuspielen. TANDLER stellte fest, daß von der 5. Woche der embryonalen Entwicklung an es im Bereich des Duodenum zu einer Neubildung von Epithelien kommt, welche immer fortschreitend, schließlich zu mehr oder minder vollkommenem Verschluß des Darmlumens führt. Dieser Verschluß ist um die 8. und 9. Embryonalwoche komplett und bildet sich von diesem Zeitpunkt an wieder zurück. Hervorgerufen durch eine mächtige Hypertrophie des Entoderms, geht die "Atresie" einher mit einem vollkommenen Verlust der epithelischen Ordnung. Die Zellen lassen sich nicht voneinander abgrenzen und liegen anscheinend regellos nebeneinander. In diesem fast massiven Epithelstrang treten dann allseitig abgeschlossene Hohlräume (Vakuolen) auf, die später immer größer

werden und confluieren, gleichzeitig bilden sich die ersten epithelialen Falten (Zotten), aber ohne mesodermale Grundlage. Um die 12. Embryonalwoche ist der ganze Prozess beendet. Das Duodenalepithel besitzt dann nur noch zwei Kernreihen, die Zellen sind mehr länglich, ebenso die Kerne, das Lumen ist scharf umrandet. Diese embryonalen Entwicklungen des Darmes lassen sich in drei Zustände unterscheiden (nach OBERNIEDERMAYER) :

1. Stadium des offenen Lumens
2. Stadium der Epithelproliferation, was zur Verlegung des Lumens vom proximalen Duodenalabschnitt bis zur Ileocoecalclappe führt
3. Stadium der Rekanalisation infolge Vakuolenbildung und allmähliche Resorption aller die spätere Passage hindernder Zellenelemente.

III PATHOGENESE

1) Theorien zur Formalgenese

Die Erklärung der Formalgenese angeborener Duodenalatresien und -stenosen hing von dem jeweiligen Stand der Kenntnisse der Entwicklungsgeschichte ab. Es wurden abwechselnd mechanische Faktoren, entzündliche Vorgänge und Entwicklungsgeschichte zur kausalen Erklärung dieser Mißbildung herangezogen.

So glaubten GERNET und LEVEN (1847) sie dadurch entstanden, daß eine Verwachsung des Vorderdarms mit dem Mitteldarm unterblieben sei, von LUSKA sah in einer primärpartiellen Obliteration die Ursache einer Atresie (1869). Aus der Vorstellung der segmentalen Darmentstehung kam die Theorie, daß es sich um angeborene Bildungsfehler in den einzelnen Darmsegmenten handle (AMMON). KÜTTNER vertrat die Ansicht, daß die angeborenen Darmverschlüsse auf einen fetalen Volvulus zurückzuführen seien. Invagination des Darmes als Ursache der angeborenen Duodenalatresien denken CHIARI (1888), BRAUN (1902) und KAPRA. Eine weitere Gruppe von Autoren glaubte in entzündlichen Vorgängen den ätiologischen Faktor für die kongenitale Darmatresie zu sehen. SPÄTHER u. a. meinen, daß die fetale Peritonitis Stenosen hervorrufen könne; die erst nachträglich entstehende Atresie erklären sie durch das Hinzukommen einer Achsendrehung oder Fortleiten des entzündlichen Prozesses bis auf die Schleimhaut, Verlust derselben und Verwachsung. Eine heute kaum mehr haltbare Ansicht vertraten THORELL (1887) und FANCONI (1920), daß nämlich kongenitale Darmatresien auf dem Boden einer Enteritis oder als Teilerscheinung einer

luetischen Hepatitis entstehen können. WYSS (1900) verwechselte Ursache und Wirkung indem er Anomalien der Gefäßversorgung als Ursache der Darmatresien ansah.

Alle diese Theorien konnten nicht befriedigen, und so griff man den Gedanken MECKELS (1812) wieder auf, daß es sich bei den angeborenen Stenosen und Atresien des Darmkanals um eine Entwicklungshemmung handeln müsse. TANDLERs Entdeckung der physiologischen Epithelokklusion des embryonalen Duodenum regten FORSSNER, KREUTER (1905) und ANDERS (1925) zu eingehenden embryologischen und vergleichend embryologischen Untersuchungen an. Als Fazit dieser Forschungsarbeit glaubte man die Mehrzahl angeborener Stenosen und Atresien des Verdauungskanal auf ein einheitliches pathogenetisches Prinzip, nämlich das der Hemmung der embryonalen Epithelokklusion zurückführen zu müssen (ANDERS).

Heute werden die angeborenen Duodenalverschlüsse nach ihren formalgenetischen Ursachen in zwei große Gruppen unterteilt.

- a. Die Einengung des Duodenums durch Veränderungen der Duodenumwand selbst = primäre Verengungen
- b. Die Einengung des Duodenums von außen = sekundäre Verengungen.

a) Primäre Atresien und Stenosen

Allgemein wird heute angenommen, daß die primären Atresien und Stenosen des Duodenums Hemmungsmissbildungen darstellen. Bleibt nun die Entwicklung des Duodenum auf dem Stadium der physiologischen Epithelokklusion stehen infolge Störung der Rekanalisation, so resultieren daraus Atresien, wenn die Vakuolisierung ganz ausbleibt oder die Verschmelzung nur unvollständig stattfindet. Stenosen entstehen dann, wenn sich nur kleine Vakuolen bilden, so daß das Lumen verengt ist, oder wenn sich die Septen zwischen den Vakuolen nur teilweise resorbieren.

b) Sekundäre Atresien und Stenosen des Duodenum

Die Ursachen der sekundären Verschlüsse sind durch exogene Faktoren mechanischer Natur zu erklären:

Ab schnürung durch Briden, Pankreas anulare, Malrotationen, Volvulus können zur Unterbrechung der Kontinuität des Duodenum führen.

Nicht selten findet man Stenosenformen, die durch kongenitale Briden bedingt sind. In der Gegend der Flexura duodeno-jejunalis ziehen in solchen Fällen fibröse Stränge von der hinteren Bauchwand über den Darm hinweg und führen zu einer Kompression oder Abknickung. Es handelt sich hier um fetale Verwachsungen, die sich zusätzlich bei der retroperitonealen Verlagerung des Duodenum bilden.

Eine besondere Form der Duodenalstenose oder -atresie entsteht dadurch, daß der Kopf des Pankreas die Pars descendens duodeni in Form eines mehr oder weniger geschlossenen Ringes umfaßt und einschnürt. Normalerweise verlagert sich gleichzeitig mit der Duodenumdrehung die ventrale Pankreasanlage nach dorsal und vereinigt sich mit der dorsalen Anlage zum Kopf des Pankreas. Bleibt nun aber das freie Ende der ventralen Anlage fixiert, so wird sie bei der Drehung des Duodenum ausgezogen und umgibt dasselbe ringförmig. Das Duodenum wird durch den Pankreasring mehr oder weniger stenosierte. Ausnahmsweise kann sich eine Atresie entwickeln.

Das Mesenterium commune, bei dem die Verwachsung des Mesocolon ascendens mit der hinteren Bauchwand ausbleibt, kommt es zu abnormer Beweglichkeit und Verlagerung des Colons. Dies wiederum kann durch Ausbildung ungewöhnlicher, bandartiger Stränge sowohl wie durch einen Volvulus des Dünndarmes oder durch beide zusammen, zu einer Verlegung des Duodenallumens führen.

Eine häufige Ursache von Duodenalverschlüssen sind die außerordentlich interessanten Fehlrotationen der Nabelschleife des Magen-Darm-Kanals. Hierbei werden entweder die distalen Anteile des Duodenum von außen komprimiert oder die Flexura duodeno-jejunalis wird torquiert oder abgeknickt. Man findet als Ursache im wesentlichen zwei Fehldrehungen:

Malrotation I und II.

Bei der Malrotation I bleibt die fetale Nabelschleife nach einer Drehung von 180° stehen. Die Pars inferior duodeni hat sich hinter die Mesenterialwurzel verlagert. Coecum und Colon erreichen aber hier nicht ihre normale Längslage sondern bleiben in der Mittellinie stehen. Bleibt gleichzeitig das Wachstum des proximalen Colons zurück, so kommt das Coecum vor die Pars Descendens duodeni rechts neben die Wirbelsäule zu liegen.

Bei der Malrotation II kommt es im Gegensatz zur Malrotation I durch eine zum Teil inverse Nabelschleifendrehung zur Verlagerung des Duodenum vor den Mesenterialstiel, meist kombiniert mit einer Retroposition des Colon transversum,

d. h. man findet in diesen Fällen das Colon dorsal vor dem Duodenum und Mesenterialstiel.

2) Pathologische Anatomie

Im Duodenum ist die Verteilung der Atresien und Stenosen nicht gleichmäßig. Weitaus am häufigsten sind die Stenosen im Bereich der Papilla Vateri, in etwa $1/5$ der Fälle ist die Flexura duodenojejunalis stenotisch oder atretisch und ganz selten ist das Duodenum in seiner ganzen Ausdehnung obliteriert. Gelegentlich treten die Atresien multipel auf. Der Darmabschnitt proximal des Hindernisses ist stark dilatiert und prall gespannt. Er enthält reichlich Luft und flüßiges Meconium. Seine Wandung ist hypertrophisch. in der Gegend des Blindsackes infolge der Distension oft papierdünn und in seiner Vitalität geschädigt. Distal einer Atresie ist der Darm, der vollkommen luftleer ist, zu einem nur wenige mm breiten Band kollabiert. Die hypoplastisch erscheinenden Dünndarmschlingen sind zu einem dichten Knäuel zusammengelegt und auch das Colon ist zu einem schnurförmigen Strang kontrahiert.

3) Einteilung

Es lassen sich bei den primären Duodenalverschlüssen folgende Formen unterscheiden:

- a) Bei den Atresien kann ein Stück des Darmes vollkommen fehlen, so daß die Blindsäcke des proximalen und distalen Anteils entweder nur durch einen freien Rand des Mesenterium (End-zu-End-Atresie) oder durch einen fibrösen Strang verbunden sind.
- b) Der in seiner Kontinuität äußerlich nicht unterbrochene Darm ist auf eine mehr oder weniger lange Strecke zu einem schnurförmigen, vollkommen undurchgängigem Gebilde kontrahiert: Strangatresie. Ist dieser Strang kanalisiert, handelt es sich um eine Strangstenose.
- c) Das Darmlumen ist durch eine membranförmige, quere Scheidewand unterbrochen: Membranatresie. Die Membran kann eine zentrale oder exzentrisch gelegene Öffnung haben; es liegt dann eine sogenannte Membranstenose vor.

4) Vorkommen

Duodenalverschlüsse gehören zu den relativ selten auftretenden angeborenen Mißbildungen. Wie aus Statistiken von KREUTER, KARPA und KOOS hervorgeht, entfällt allein auf das Duodenum etwa 1/3 aller Darmanomalien. TANDLER setzt die Mißbildungshäufigkeit zur Darmlänge in Beziehung und errechnete daraus, daß Duodenalstenosen 39 mal häufiger seien als Stenosen des übrigen Dünndarms.

Nach den unterschiedlichen Häufigkeitsangaben in der Literatur trifft auf etwa 10 000 - 20 000 Neugeborene bloß 1 Kind mit angeborener Duodenalstenose oder -atresie.

Es wurden bei dieser Anomalie häufiger sekundäre als primäre Verschlüsse beobachtet, nach FORSHALL im Verhältnis 3 : 2. REHBEIN fand unter 98 Fällen mit Duodenalverschlüssen 58 sekundäre Stenosen. Von den 40 Fällen primärer Stenosen zeigten die meisten membranöse Verschlüsse. Aus unserer Serie ergaben sich folgende Gruppierungen, siehe Tabelle 4. In unserer Untersuchungsreihe an 12 Neugeborenen mit Duodenalverschlüssen beobachteten wir vorwiegend primäre Verengungen in Form von Stenosen und nur 1 sekundäre Atresie, die in der Literatur als äußerst selten angegeben wird. Näheres siehe Tabelle 3.

Tabelle 3:

Stenosen	Gesamt	Stenosen	Atresien
Primäre Stenosen	9	9	0
Sekundäre Stenosen	3	2	1

Tabelle 4:

Gesamt	Membranöse Verschlüsse	Pankreas anulare	Mesenterium commune
12	9	2	1

5) Teratogenetische Terminationsperiode

Wie aus den vorausgegangenen Kapiteln hervorgeht, ist die Pathogenese der Duodenalatresien und -stenosen vielgestaltig. Da die verschiedenen Stadien der Darmentwicklung exakt erforscht sind, ist es möglich, die teratogenetische Terminationsperiode dieser Mißbildung an Hand der Entwicklungsgeschichte genau zu begrenzen. Die primären Atresien sind, wie bereits erwähnt, auf eine völlig ausbleibende bzw. mangelnde Rekanalisation zurückzuführen. Das Stadium der physiologischen Epithelokklusion liegt nach TANDLER in der 8. - 9. Embryonalwoche. Der nun einsetzende Prozess der Rekanalisation ist bis zur 12. Embryonalwoche beendet. Wirkt um die 9. Embryonalwoche ein hemmender Faktor ein, bleibt die Rekanalisation ganz aus und es resultiert eine Atresie. Wird die bereits begonnene Vakuolisierung um die 10. - 11. Embryonalwoche gestört, entsteht eine Stenose. Formalgenetisch liegen den sekundären Atresien und Stenosen des Duodenum eine Einengung des Lumens von außen zugrunde. Die entwicklungsgeschichtlichen Stadien dieser verschiedenen Ursachen erstrecken sich von der 4. - 12. Embryonalwoche, Pankreas anulare:

Die Verschmelzung der ventralen und dorsalen Pankreasanlagen vollzieht sich beim 7 - 10 mm langen Keimling. Das Pankreas anulare entsteht somit bereits in der 4. - 5. Embryonalwoche.

Malrotation I und II:

Um die 10. Embryonalwoche hat sich die Nabelschleife um 180° gedreht. Bei der Malrotation I bleibt sie auf diesem Stadium stehen. Durch eine inverse Nabelschleifendrehung kann es auch in diesem Stadium zu einer Malrotation II kommen.

Mesenterium commune und Bridenbildung:

In der 12. Embryonalwoche, nach vollendeter Drehung der Nabelschleife, bleibt beim Mesenterium commune die Verklebung des Mesocolon ascendens mit der hinteren Bauchwand aus.

Die retroperitoneale Verlagerung des Duodenum fällt ebenfalls in die 12. Embryonalwoche. Während dieser Verlagerung können sich fibröse Stränge sog. Briden bilden.

Nach dem Ausgeführten liegt die teratogenetische Terminationsperiode für Atresien und Stenosen des Duodenum in der frühen Embryonalzeit und je nach Ursache zwischen der 4. und 12. Woche der fetalen Entwicklung.

D BISHERIGE UND EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZUR AETIOLOGIE UND ANGEBORENEN ATRESIEN UND STENOSEN DES DIGESTIONSTRAKTES

I ALLGEMEINES

Die Ansicht über das zahlenmäßige Verhältnis erblicher zu den nicht erblichen Mißbildungen haben sich seit Beginn dieses Jahrhunderts mehrfach gewandelt. Noch um die Jahrhundertwende war man geneigt, den größten Teil der angeborenen Mißbildungen auf exogene Faktoren zurückzuführen. Mit der Wiederentdeckung der MENDELSchen Vererbungsgesetze trat die Heredität gegenüber der Peristase immer mehr in den Vordergrund. In den 30er Jahren hat man die Bedeutung des Milieus bei der Gestaltung des Individuums aus sozialpolitischen Gründen, die mit Wissenschaft nichts zu tun haben, unterschätzt. Obwohl einer der damals führenden deutschen Genetiker R. GOLDSCHMIDT 1935 in seinen Versuchen an der *Drosophila* die große Bedeutung der Peristase bei der Entstehung von Mißbildungen experimentell beweisen konnte, hielten manche Forscher trotzdem die meisten Mißbildungen für vorwiegend oder ausschließlich genetisch bedingt.

1941 erkannte der australische Augenarzt GREGG die teratogene Wirkung der Rötelninfektion in der Frühschwangerschaft. Erst diese Beobachtung lenkte wieder die Aufmerksamkeit der Forscher auf die mögliche exogene Bedingtheit kongenitaler Mißbildungen. In neuerer Zeit wird die Auffassung vertreten, daß bei der Entstehung von Mißbildungen peristatische Einflüsse und genetische Konstitution zusammenwirken.

Es sind für die Entstehung von Mißbildungen zunächst zwei grundsätzlich verschiedene Ursachen denkbar:

Erstens, die exogenen, d. h. im weitesten Sinne die den Keim von außen her treffenden Faktoren. Die klinische Erfahrung und die Experimente am Tier zeigen die Vielzahl der teratogenen Faktoren, die zum Teil genbedingte Mißbildungen zu phänotypisieren vermögen z. B. jonisierende Strahlen, chemische Substanzen, Vitaminmangel, Infektionen der Mutter u. a. Treffen exogene teratogene Einflüsse auf die sich entwickelnde Frucht, so kann daraus eine Schädigung resultieren.

Dabei ist für die Art und Lokalisation der Fruchtschädigung entscheidend, zu welchem Zeitpunkt der Entwicklungsphase einzelner Organsysteme (in ihrer spezifischen sensiblen Phase) die peristatischen Einflüsse wirksam werden (Phasenspezifität). Meist besteht mit Beginn der Differenzierung einzelner Organsysteme - einer Zeit der biochemischen Vorbereitung, in die auch der Gipfel des oxydativen Stoffwechsels in den einzelnen Keimbezirken fällt - die größte "Störbarkeit" des Keimes (BÜCHNER). Die nächstliegende Erklärung wäre nach FUHRMANN z. B. ein Angreifen chemischer Substanzen oder anderer Schädlichkeiten zu bestimmten Zeiten und in der Entwicklung von bestimmten Organsystemen benötigter unterschiedlicher Enzymsysteme. Daraus resultiert dann auch die Vermutung, daß komplizierte Entwicklungsvorgänge, die eine große Anzahl von (enzymgesteuerten) Entwicklungsschritte erfordern, auch besonders leicht und durch besonders viele Noxen gestört werden können. Die Theorie von der absoluten Noxenspezifität ist damit ins Wanken geraten. Es können also verschiedene Noxen, die während der spezifisch-sensiblen Phase einer Organentwicklung auf den Keim einwirken, dieselbe Mißbildung verursachen.

Zweitens können die Ursachen einer Mißbildung bereits in krankhaft veränderten Genen der Keimzelle verankert sein. Sie stellen die endogenen, im engeren Sinne genetischen Faktoren bei der Entstehung vererbter Mißbildungen dar.

Die MENDELsche Lehre stellt die Erbllichkeit als Folge einer Spontanmutation hin, deren Ursache weitgehend unklar ist. Mitte der 20er Jahre erbrachte der amerikanische Genetiker MÜLLER den experimentellen Beweis für die Beeinflußbarkeit und Änderungsmöglichkeit des Erbguts durch äußere Faktoren. Im Gegensatz zu Spontanmutation spricht man hier von "induzierter" Mutation. Die Ergebnisse vieler Untersuchungen und Experimente zeigen, daß die Anzahl der mutagen wirkenden Substanzen wie z. B. Strahlen und Chemikalien, überraschend groß ist.

Ein Mutagen kann auch eine verzögerte Mutation auslösen, d. h. das Gen wird in einen Zwischenzustand versetzt (Prämutation), der dann auf die folgende Generation entweder als solcher weitergegeben wird, oder zu dem ursprünglichen Zustand zurückkehrt oder endlich in das stabile Stadium der Mutation übergeht.

NACHTSHEIM beantwortet die Frage nach den Entstehungsursachen von Mißbildungen treffend mit den folgenden Worten: "Jedes Individuum ist das Produkt eines engen Zusammenspiels von Erbe und Umwelt. Das einmal kann durchaus bei der Entstehung einer bestimmten Mißbildung der endogene Faktorenkomplex im Vordergrund stehen, während in einem anderen Falle bei der phänotypisch gleichen Mißbildung der exogene Faktorenkomplex ausschlaggebend ist, und im dritten Falle ein mehr oder weniger kompliziertes Zusammenwirken beider Faktorenkomplexe zu demselben Endprodukt führt."

Es wurden zahlreiche Erfahrungen mitgeteilt und viele Hypothesen aufgestellt über das Zusammenwirken exogener und endogener Faktoren bei der Entstehung menschlicher Mißbildungen. Eine der grundlegenden Theorien von LEHNER zit. nach FUHRMANN, in der er eine multifaktorielle Vererbung annimmt sei kurz erwähnt: "die Herausbildung der Fähigkeit zur Selbstregulation hat einen bestimmten Grad von Heterozygotie zur Voraussetzung. Eine Heterozygotie vieler Loci führt zu besseren Ausgleichsmöglichkeiten gegenüber ungünstigen Genen, einer besseren "Pufferung". Stark heterozygote Individuen weichen unter den Bedingungen multifaktorieller Vererbung geringer von einem mittleren "günstigen" Phänotyp ab als stärker homozygote, die aber meist ungünstigere Extremformen bilden. Stärkere heterozygote Individuen besitzen also größere Fähigkeiten zur "ontogenetischen" Selbstregulation (developmental homoistatis). Innerhalb einer Bevölkerung treten bei multifaktorieller Vererbung in jeder Generation eine Anzahl von Individuen auf, die stärker homozygot sind, anders ausgedrückt, ein Mindestmaß von Heterozygotie unterschreiten, das zur Aufrechterhaltung einer normalen Entwicklung benötigt wird und deshalb phänotypisch abnorm erscheinen. (Phänodeviants)

Offenbar verschieben teratogene Noxen den Schwellenwert für das Auftreten genetisch bedingter Anomalien (BÜCHNER). Danach wäre der Erfolg einer Noxe, ein bestimmtes Merkmal zu phänotypisieren, vom Vorhandensein einer bestimmten genotypischen Situation (Kryptogene) abhängig.

Aus dem Besprochenen geht hervor, wieviele Probleme sich der Erforschung von Mißbildungsursachen stellen und wie schwierig es ist, den relativen Anteil exogener Faktoren und erblicher Momente bei der Entstehung von Mißbildungen zu differenzieren.

Für die mögliche exogene Bedingtheit bot sich als naturwissenschaftlich exakteste Möglichkeit das Tierexperiment an. Die klinische Beobachtung "unfreiwilliger Experimente" am Menschen gestatten eine direkte Aussage. Ebenso lassen sich an Hand der Zwillings- und Stammbaumforschung wertvolle Ergebnisse erzielen.

NACHTSHEIM konnte am Tierexperiment die Entstehung von Anomalien im mannigfachen Wechselspiel endogener und exogener Faktoren zeigen. Er warnt jedoch eindringlich davor, beim Vorkommen solitärer Fälle menschlicher Mißbildungen kurzerhand auf exogene Bedingtheit zu schließen.

FUHRMANN untersuchte in einer sehr gründlichen Arbeit die exogenen Mißbildungsursachen bei kongenitalen Herzfehlern, bei denen man allgemein annahm, daß in den weitaus meisten Fällen exogene Störungen während der Schwangerschaft verantwortlich gemacht werden könnten. FUHRMANN fand bei Müttern mit Kindern sicher erblich angeborenen Angiocardiopathien teratogene, peristatische Faktoren während der Schwangerschaft. Mit Ausnahme von Frühblutungen konnte er während der Gravidität der Mütter mit gesunden Kontrollkindern fast ebensoviel einwirkende Schädlichkeiten nachweisen.

INGALLAS und PRINDLE versuchten die Kausalfaktoren von angeborenen Oesophagusatresien und -stenosen an Hand einer großen Untersuchungsreihe zu klären. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß diese Fehlbildung wahrscheinlich durch ein Agens hervorgerufen ist, welches über die Mutter und die Plazenta in den Feten gelangt und dort die normale Entwicklung in der 4. oder 5. Embryonalwoche stört. Sie wiesen darauf hin, daß in den Familien ihrer Untersuchungsreihe nie eine weitere derartige Mißbildung aufgetreten war.

II MATERIAL UND GANG DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

Als Ausgangsmaterial der eigenen Untersuchungen diente das Patientengut der Universitätsklinik München. Innerhalb von 6 Jahren - von 1958 bis 1963 - wurden insgesamt 76 Neugeborene wegen Passagelhindernissen im Oesophagus oder Duodenum operiert. Drei Mütter weigerten sich, nähere Angaben zu machen, 11 Mütter waren unerreichbar. So konnten 62 Kinder für unsere Untersuchungsreihe erfaßt werden. Von diesen wurden 50 wegen Atresien und Stenosen des Oesophagus, 12 wegen Verschlüssen am Duodenum einer operativen Behandlung unterzogen.

Bei über der Hälfte der betroffenen Mütter war es möglich, durch persönliche Betragung im Rahmen eines Hausbesuches oder durch Bestellung in die Kinderklinik genaue Kenntnis über die Vorkommnisse kurz vor und zu Beginn der Schwangerschaft zu erhalten. Die restlichen Informationen wurden unter Zuhilfenahme eines präzise ausgearbeiteten Fragebogens, der mit der Post zugesandt wurde, gewonnen.

Klinische Daten, exakte Diagnose und Sektionsbefunde wurden den Krankengeschichten und Operationsbefunden entnommen, Teilweise wurden Auskünfte bei den jeweils zuständigen Ärzten oder Hebammen eingeholt und Rezeptnachweise angefordert.

III ERGEBNISSE

1) Allgemeines

Einige Probleme wie Lebensalter der Mutter, Stellung des mißgebildeten Kindes in der Geburtenreihe und Geschlechtsverteilung können nicht ohne weiteres in den Kapiteln "exogener" oder "endogener" Einflüsse eingereiht werden. Ebenso können die gleichzeitig auftretenden weiteren Fehlbildungen sowohl durch erbliche Faktoren als auch durch Umweltfaktoren hervorgerufen sein.

a) Lebensalter der Mutter

SALLER ging in jüngster Zeit (1964) dieser Frage an Hand einer großen Untersuchungsreihe von 6 000 Mißbildungen nach. Auf Grund seiner Untersuchungen stellt er fest, daß dem mütterlichen Alter bei der Entstehung von Mißbildungen eine große Bedeutung zukommt. Als Ursache erwägt RÜBSAAMEN eine unreife oder atrophisch veränderte Schleimhaut. Bei zu jungen Müttern kann die Schleimhaut noch nicht genug ausgereift sein, vor allem aber bei Frauen jenseits des 40. Lebensjahres infolge hormoneller Dysfunktion die Schleimhaut schon in Rückbildung begriffen sein. So ist es zu verstehen, daß in großen Statistiken die Zahl der Mißbildungen zwischen 20 und 30 Jahren am niedrigsten und vorher höher liegen, jenseits des 40. Jahres aber steil ansteigt.

Doch bedarf die bisher in der Literatur als Grund für das überhöhte Alter der Mütter von mißgebildeten Kindern angeführte "germinative Ovarialinsuffizienz" bzw. "Keimplasmaschädigung" noch genauerer Untersuchung. Es ergab sich bei den Untersuchungen SALLERs für die Atresien und Stenosen des oberen Digestionstraktes eine Zweizipflichkeit der Kurve, wie er sie ganz ähnlich bei Gefäß- und Herzmißbildungen fand und er glaubt auf jeden Fall eine deutliche Verschiebung des Alters bei Müttern derart mißgebildeter Kinder in höhere Altersklassen gegenüber der Norm erkennen zu können, während

FUHRMANN in seiner Untersuchungsreihe keinen Einfluß des Alters der Mutter auf die Häufigkeit angeborener Herzfehler erkennen konnte. Daß das Alter der Mütter bei Mongolismus extrem überhöht ist, ist seit langem bekannt. In unserer Untersuchungsreihe waren 4 Duodenalstenosen mit mongolischer Idiotie kombiniert, davon waren 3 Mütter über 40 Jahren. INGALLAS und PRINDLE verglichen (1949) das Alter von 75 Müttern von Kindern mit Oesophagusatresien mit Müttern von gesunden Kontrollkindern und stellten fest, daß diese Mißbildung häufiger bei älteren Frauen vorkam. Aus unserer, für diese Fragestellung kleine Serie, ist eine gewisse Verschiebung in höhere Altersklassen der Mütter von Kindern mit Stenosen und Atresien des Verdauungskanals zu ersehen. Siehe Tabelle 5.

Tabelle 5 : Altersverteilung der Mütter bei Kindern mit Stenosen und Atresien des Oesophagus und Duodenum in Prozenten.

Alter d. Mütter	Oesophagus- atresien	Duodenal- atresien
	%	%
x-19	12	8, 33
20-24	30	24, 99
25-29	20	33, 32
30-34	18	}
35-x	20	

b) Geschlechtsverteilung

Nach den Untersuchungen SALLERS zeigt die Mehrzahl der Mißbildungen ein Überwiegen des männlichen Geschlechts und er sieht darin eine beträchtlich größere Mißbildungsanfälligkeit des männlichen Keimling gegenüber dem weiblichen.

Für Atresien und Stenosen des Verdauungstraktes einschließlich Analatresien ergab sich bei SALLER ein Geschlechtsverhältnis von 61, 8 % männlich zu 38, 2 % weiblich. INGALLAS und PRINDLE beobachteten jedoch keinen bedeutenden Geschlechtsunterschied.

Dagegen fällt in unserer Untersuchungsreihe ein merklich

häufigeres Vorkommen von Oesophagusmißbildungen bei Knaben auf, während bei den Duodenalstenosen diese Differenz nicht so stark hervortritt, wie aus Tabelle 6 ersichtlich ist.

Tabelle 6 : Geschlechtsverteilung in Prozenten bei Stenosen und Atresien des Verdauungstraktes.

Mißbildungen	Prozentsatz		Männlicher Wert in % des weiblichen Wertes
Oesophagusatresie	66	34	194, 11
Duodenalstenosen	58, 33	41, 66	140, 00
Gesamt	64, 52	35, 48	181, 81
Ergebnisse v. SALLER	61, 8	38, 2	161, 8

c) Kombination mit anderen Mißbildungen

Häufig sind die typischen Oesophagus und Duodenalmißbildungen mit anderen Entwicklungsstörungen kombiniert, wenn auch die Frequenz unterschiedlich hoch angegeben wird. LADD und SWENSON fanden unter 114 Kindern mit Speiseröhrenverschluß 91 weitere Fehlbildungen und unter HUMPHERYs 91 betroffenen Neugeborenen waren 61 kombinierte Fälle. Bei einer Zusammenfassung der häufigsten kombinierten Fälle (GROSS, LADD, SWENSON, BROWN, BERCHTHOLD, HECKER) kommt HECKER zu folgenden Werten. Siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Aus den eigenen Untersuchungen gehen folgende Zahlen für kombinierte Fälle bei Oesophagusatresien hervor.

Gesamtzahl der Atresien	Kombinierte Fälle	Zusätzliche Fehlbildungen		
		Herz Aorta	Rectum	Dünndarm
412	151	3	1	2

Tabelle 8:

Gesamtzahl der Atresien	Kombinierte Fälle	Zusätzliche Fehlbildungen					
		Herz Aorta	Rectum	Urogenital-system	Hand	Skelen	Leber Galle
50	20	11	9	5	4	2	1

Die Angaben in der Literatur über kombinierte Mißbildungen bei Duodenalverschüße sind sehr unterschiedlich. Auffallend ist das häufige Vorkommen von Mongolismus zusammen mit dieser Darmanomalie, dann Herz- und Gefäßmißbildungen, Hernien, Anomalien am Urogenitalsystem, an Leber und Gallenwege, weitere Verschüße im Darmkanal, Extremitätenmißbildungen und selten auch Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. In Tabelle 9 sind die akzidentellen Mißbildungen unserer Untersuchungsreihe zusammengestellt.

Tabelle 9 :

Gesamtzahl d. Stenosen	Kombinierte Fälle	Zusätzliche Fehlbildungen			
		Mongo- lismus	Herz Aorta	Urogenital- system	Leber Galle
12	6	4	4	1	1

2) Exogene Faktoren

a) Unehelichkeit

Es wird häufig argumentiert, daß bei Unehelichkeit die Verhältnisse während der Schwangerschaft ungünstiger liegen (mangelnde Schonung der Mutter, Aufregung, erfolglose Abortversuche). Die Unehelichkeit in INGALLAS' und PRINDLEs Untersuchungsreihe weicht nicht von der normalen Bevölkerung ab.

Während in unserer Serie für Oesophagusatresien eine merklich erhöhte Unehelichkeit festzustellen ist, sind die Ergebnisse für die Duodenalstenosen nicht auffällig, wie aus Tabelle 10 ersichtlich ist.

Tabelle 10 ♦ Anteil der unehelichen Geburten und der vorehelich gezeugten ersten ehelichen Kinder mit Stenosen und Atresien des Verdauungstraktes.

	Gesamt	unehelich gezeugt	davon unehelich geboren	1. eheliches Kind
Oesophagusatresien	50	11	4+ (1?)	24
Duodenalatresien	12	1	1	6
Gesamt	62	12	5+ (1?)	30

b) Blutungen in der Gravidität

Bei Nidations- und Plazentastörungen kann es in der Frühschwangerschaft zu Blutungen kommen. Sie können auch aus der Decidua stammen oder partielle Eiabblösungen darstellen (BICKENBACH, RÜBSAAMEN). Es wird häufig angenommen, daß solche Ereignisse zu Störungen in der Keimesentwicklung führen bzw. mit solchen in Zusammenhang stehen können. Die Vermutung RÜBSAAMENs, daß Blutungen in der Frühschwangerschaft zum O_2 -Mangel der Frucht führen, bedarf noch weiterer Beobachtungen und Untersuchungen. Auch bei normalen Graviditäten wurden in den ersten drei Monaten Menstruationsblutungen und Blutungen aus Zervix und Vagina beobachtet, die KAUFMANN als durchaus normal bezeichnet. Ob die Blutung Folge oder Ursache einer Störung der Keimesentwicklung ist, ist bis heute nicht sicher zu beantworten. In unserer Serie geben 13 Mütter - das sind 20,9 % - an, daß sie in der Frühschwangerschaft leichte bis schwere Blutungen hatten. Siehe Tabelle 11. Diese Werte sind sehr kritisch zu betrachten, da eine genaue Einordnung auf Grund der oben erwähnten verschiedenen Möglichkeiten und der unsicheren Angaben kaum möglich ist.

Tabelle 11 :

	Gesamt	Blutungen in den ersten 8 Wochen	%
Oesophagusatresien	50	9	28
Duodenalatresien	12	4	25
Gesamt	62	13	20,97

Und doch zeigen diese Ergebnisse ein deutliches Abweichen von der Norm, wie dies auch aus den Befunden RÜBSAAMENs zu ersehen ist. Er stellt unter 9 Müttern von Kindern mit Oesophagusmißbildungen 4 mit Blutungen in der Frühschwangerschaft fest. INGALLAS und PRINDLE, die in ihren Untersuchungen auch vermehrt Blutungen infolge ungewöhnlicher Plazentaverhältnisse in den ersten drei Monaten der Gravidität bei Müttern von Neugeborenen mit Oesophagusatresien fanden, schenken diesem Moment große Aufmerksamkeit.

c) Aborte

FUHRMANN vertritt die Ansicht, daß Aborte, die kurz vor der Konzeption des mißgebildeten Kindes eingetreten waren, möglicherweise ungünstige Nidationsbedingungen für nachfolgende Graviditäten hinterlassen können. Auch RÜBSAAMEN sieht einen nachteiligen Einfluß von Aborten auf die Frucht einer kurz folgenden Schwangerschaft. MURPHY fand häufiger Aborte und Totgeburten unmittelbar vor Graviditäten, die zu mißgebildeten Kindern führten. FUHRMANNs Befunde entsprechen jedoch der Gesamtbevölkerung und auch unser Ergebnis - (12,9 % der Mütter geben einen Abort vor dieser Schwangerschaft an) - weicht nicht merklich von den normalen Verhältnissen ab.

d) Rasche Geburtenfolge

Bei zu rascher Geburtenfolge vermutet RÜBSAAMEN für das Ei ebenfalls Nidationsschwierigkeiten, die ihren Ausdruck dann in einer Mißbildung der Frucht finden. Eine Erschöpfung des Uterus durch viele Geburten, die auch als Mißbildungsursache diskutiert wurde, glaubten WINTER und PÖTZ in einer umfangreichen Erhebung ausschließen zu können. Auch FUHRMANN lehnt eine rasche Geburtenfolge als Kausalfaktor ab und warnt vor einer Überwertung. Aus unseren Befunden ergeben sich durchaus normale Werte.

e) Abtreibungsversuche, Kontrazeptive

INGALLAS und PRINDLE bestärken die mehrfach diskutierte Vermutung, daß bei mißglückten Abtreibungsversuchen gebrauchten mechanischen oder chemischen Mittel ursächlich zu einer Fruchtschädigung führen können. In MC DONALDs Serie verschiedener Mißbildungen waren zugegebene Abortversuche bei Probanden und Kontrollkindern gleich häufig.

In unseren Nachfragen wurde nur ein mißglückter, mechanischer Abortversuch zugegeben.

f) Traumen, körperliche Arbeit

Mechanische Momente dürften beim Menschen als Mißbildungsursache nur in einem wesentlich geringeren Prozentsatz eine wirkliche Rolle spielen, als früher angenommen wurde (RÜBSAAMEN). FUHRMANN glaubt, daß Traumen, die den Embryo von außen treffen, schon sehr stark sein müssen, wenn sie als Kausalfaktoren in Betracht kommen sollen; denn die sich entwickelnde Frucht ist durch den mütterlichen Körper und das Fruchtwasserpolster sehr gut geschützt.

8 % der Frauen gaben in unserer Serie an, daß sie in der Frühschwangerschaft ungewöhnlich schwere und ungewohnte Arbeit leisten mußten. Diese Ergebnisse sind schwer zu objektivieren und weichen im übrigen nicht von der Norm ab.

g) Medikamente und Hormone

Der Medikamentengebrauch der Mutter in der Frühschwangerschaft als mögliche Mißbildungsursache ist heute allgemein im Gespräch. Experimentelle Erfahrungen und klinische Beobachtungen gehen leider nicht immer Hand in Hand. Bisher konnte man nur die vor einigen Jahren in gehäufter Zahl auftretenden Extremitätenmißbildungen auf die teratogene Wirkung des Thalidomids in der Frühschwangerschaft zurückführen. In der Zwischenzeit wurden noch eine Reihe von Medikamenten mit teratogener Wirkung entdeckt, z. B. Tolbutamine, Zytostatika, Sulfonamide, Penicillin, Vitamin A u. a.

In der Literatur finden sich bezüglich Atresien und Stenosen des Verdauungstraktes aber keine konkreten Hinweise auf eine exogene Entstehung.

Auch unsere Erhebungen lieferten keinen sicheren Hinweis auf die teratogene Wirkung etwa eingenommener Medikamente oder verordneter Hormone in der Frühschwangerschaft.

h) Icnisierende Strahlen

In der Literatur finden sich zahlreiche Veröffentlichungen von Mißbildungen, die auf Bestrahlung der Mutter kurz vor der Konzeption oder in der Frühschwangerschaft zurückgeführt werden. Für die Mißbildungslehre ist es sowohl vom Standpunkt des Genetikers wie in Hinblick auf die peristatischen Faktoren von großer Bedeutung. Experimente verschiedener Untersucher und die Folgen der Strahleinwirkung bei der Atomexplosion in Hiroshima und Nagasaki auf schwangere Frauen haben die teratogene Wirkung aktinischer Faktoren bewiesen. WUTZ stellte ein umfangreiches Literaturmaterial über Schäden bei Bestrahlung des Feten in utero und nach Bestrahlung der mütterlichen Keimzelle vor der Konzeption zusammen. Unter 139 Kindern waren sicher 47 strahlengeschädigt, dabei wurde einmal eine Mißbildung am Darm festgestellt.

Die aktinischen Faktoren sind aus diesen und aus vielen anderen Befunden ohne Zweifel als Mißbildungsursachen zu betrachten. Die Frage der Strahlenkeimschädigung ist jedoch immer noch umstritten.

Beobachtungen an den Frauen unserer Untersuchungsreihe lassen nicht darauf schließen, daß Strahlenschäden als unmittelbare Ursache von Mißbildungen des oberen Verdauungstraktes eine nennenswerte Rolle spielen.

i) Mangelernährung, Hyperemesis gravidarum

Die Untersuchungen KLEBANOWs an 1430 jüdischen Kindern der Nachkriegszeit, deren Mütter zum Teil in Konzentrationslagern gelebt hatten und in jedem Fall einer Mangelernährung aber auch schweren psychischen Belastungen und zum Teil Mißhandlungen ausgesetzt waren, ergaben 58 Anomalien, das sind 4 %. Nach dem Krieg wurde in Deutschland in den Hungerjahren nur eine geringe Zunahme an Mißbildungen festgestellt.

LENZ bewertet diese Beobachtungen sehr kritisch und bezweifelt stark den Zusammenhang mit der Mangelernährung. Er glaubt, daß noch andere Kausalfaktoren für das Entstehen jener Dysplasien zu erwägen wären.

Bei Hyperemesis gravidarum wurden als ursächliche Faktoren die resultierende Nährstoff- und Glucoseverarmung, sowie Vitaminmangel diskutiert, MAY ging diesem Problem kürzlich nach und fand bei 98 Kindern von Frauen mit Hyperemesis gravidarum in der Frühschwangerschaft bei 6 Kindern Fehlbildungen. Darunter waren keine Anomalien des Verdauungstraktes, INGALLAS berichtet, unter 87 Fällen mit Oesophagusmißbildungen, dreimal Mütter mit Hyperemesis gravidarum in der Frühschwangerschaft gefunden zu haben.

Auch die Befunde unserer Serie in Bezug auf Mangelernährung sind keineswegs auffallend. Die Angabe von 6 Müttern, in der Frühschwangerschaft an Hyperemesis gravidarum gelitten zu haben, sind wohl der Norm gegenüber etwas erhöht, lassen sich retrospektiv jedoch kaum objektivieren.

k) Psychische Einwirkung

STIEVES Untersuchungen an Hingerichteten und während der Hungerperiode bestätigen den tiefgreifenden Einfluß der Psyche auf den weiblichen Genitalzyklus, FUHRMANN bezweifelt jedoch schwere emotionale Erschütterungen in der Frühschwangerschaft als mögliche Mißbildungsursache, denen KLEBANOW in seinen Untersuchungen an jüdischen, mißgebildeten Neugeborenen soviel Bedeutung zumißt. Dazu ist die bemerkenswerte Tatsache zu erwähnen, daß die letzten Kriegsjahre mit ihren Schrecken keinen Anstieg der Mißbildungsrate in Deutschland aufzuweisen (LENZ u. a.) hat.

Diesbezüglich kaum zu objektivierenden Aussagen in unserer kleinen Serie geben keinen Hinweis dafür, daß erhebliche seelische Belastungen als Kausalfaktoren von Stenosen und Atresien des Verdauungstraktes angenommen werden können.

l) Stoffwechselerkrankungen

BONDI vertritt die Ansicht, daß bei den verschiedenen Stoffwechsel- und endokrinen Erkrankungen mit der Möglichkeit einer Keimschädigung gerechnet werden muß. Akromegalie, hypophysäre Kachexie, Basedow, Addison, Diabetes, alle diese Erkrankungen gehen mit mehr oder minder starken anatomischen Rückbildungsvorgängen im weiblichen Fortpflanzungsapparat und mit einer entsprechend ausgeprägten germinativen Insuffizienz einher. Solche Beziehungen sollen sich vor allem für den Diabetes herausgestellt haben. Die Annahme jedoch, daß Diabetes mellitus der Mutter für das vermehrte Auftreten von kongenitalen Anomalien verantwortlich gemacht werden könne, wurde in einer neuen Zusammenstellung von sehr großem Material ausgeschlossen. NOWRATIL kann bestätigen, daß durch die Einführung des Insulins in die Therapie des Diabetes die Gefahr für die diabetische Schwangerschaft weitgehend gebannt ist.

In unserer Untersuchungsreihe wurden in Bezug auf Stoffwechselerkrankungen keine verwertbaren Angaben gemacht.

m) Infektionskrankheiten

Die Möglichkeit, daß infektiöse Erkrankung der Mutter unter Umständen zu Mißbildungen führen können, wurde schon seit langem in Betracht gezogen. Von verschiedenen Forschern wurde dies besonders für Tuberkulose und Lues vermutet. Trotz umfangreicher klinischer Erhebungen konnte die Vermutung infektiöser Keimschädigung nicht bestätigt werden.

Daß jedoch eine infektiöse Erkrankung der Mutter in der Frühe während der Schwangerschaft zu einer Fruchtschädigung führen kann, ist durch GREGG'S Entdeckung zur Gewißheit geworden. Für die Röteln wird eine spezifische Wirkung auf die Zellen der Frucht angenommen. Dies wird auch für andere Viruskrankheiten vermutet. Bei bakteriellen Infektionen ist die Möglichkeit einer Schädigung der Frucht über Störungen des mütterlichen Stoffwechsels, Fieber, Störungen der Austauschvorgänge an der Plazenta sowie eventuelle Toxinwirkung diskutiert worden.

Es wird durch weitere Beobachtungen und Untersuchungen zu klären sein, ob die bisherigen Angaben über die Entstehung von somatischen Anomalien als Folge einer infektiösen Erkrankung während der Gravidität als Ausnahmen zu werten sind, oder ob mit einer solchen Mißbildungsgenese in weiteren Umfang gerechnet werden muß.

Unsere Erhebungen über infektiöse Erkrankungen als mögliche Mißbildungsursache bei Verschlüssen des oberen Verdauungskanals sind ohne positives Ergebnis. Siehe Tabelle 12.

Tabelle 12 :

Gesamt	Röteln Kontakt	Angina	"Grippe"	Hohes Fieber
4	1	1	1	1

3) Endogene Faktoren

In der Literatur finden sich einige interessante Hinweise über das familiäre Auftreten von Oesophagusanomalien.

MC KENZIE beobachtete 1880 ein Neugeborenes, das an einem Speiseröhrenverschluß starb. Der Vater dieses kleinen Patienten berichtete, daß ein früheres Kind von ihm mit einer anderen Frau die gleiche Symptomatik geboten hatte und auch starb. GRIEVE und DERMOT beschrieben zwei Brüder mit Oesophagusatresien. Auch HERZFELD 1926, LANMANN 1940 und CORLEMAN 1946 beobachteten das Vorkommen von Oesophagusatresien bei Geschwistern mit denselben Eltern. SWAN berichtete 1956 sogar von 3 Geschwisterpaaren, die alle die gleiche Oesophagusanomalie aufwiesen.

Es ist jedoch bemerkenswert, daß die Zwillingsforschung immer nur bei einem Kind einen Verschluß am Oesophagus oder Duodenum beschreibt. So untersuchte z. B. THOMAS einen Zwillingsfrühgeborenen mit Duodenalstenose, dessen Geschwister ohne Mißbildung war.

PLASS ging 1919 dem eventuellen Auftreten der Anomalie bei Geschwistern von 136 Säuglingen mit Oesophagusatresien nach. Er konnte in keinem Fall ein gehäuftes Auftreten in einer Familie feststellen.

Zu den gleichen Ergebnissen führte die diesbezügliche Nachforschung von INGALLAS und PRINDLE (1940) an 107 Fällen. Sie fanden weder in der vorausgegangenen noch in der nachfolgenden Generation das Vorkommen von

Oesophagusanomalien.

KIRCHMEIER vertritt die Ansicht, daß das familiäre Auftreten von kongenitalen Oesophagusatresien und -stenosen eine große Ausnahme darstelle.

I. FORSHALL beschäftigte sich mit diesem Problem für Duodenalstenosen und sie glaubt an Hand der veröffentlichten Fälle und der eigenen Untersuchungen das erbliche Moment für dieses Leiden wahrscheinlich ausschließen zu können. Unsere katamnestischen Erhebungen bei Eltern und Geschwistern der Kinder mit Stenosen und Atresien des oberen Verdauungstraktes gaben keinen Anhalt für gehäuftes Auftreten dieser Mißbildungen. Bei zwei Zwillingspaaren kann bestätigt werden, daß jeweils nur ein Kind eine Oesophagusatresie aufwies, während bei einem dritten Zwillingspaar ein Geschwister eine Totgeburt war, die äußerlich keine Besonderheiten zeigte und angeblich nicht eingehender untersucht wurde.

E ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG

Als Grundlage der vorliegenden Untersuchungen diente das Krankengut der chirurgischen Abteilung der Universitätskinderklinik München (Dir. Prof. A. OBERNIEDERMAYER). Von 1958 bis 1963 wurden 76 Neugeborene wegen Passagehindernissen im Oesophagus oder Duodenum einer operativen Behandlung unterzogen. Im Rahmen der Nachuntersuchung konnten davon 62 Kinder erfaßt werden. 4 Mütter weigerten sich nähere Angaben zu machen, der Rest war nicht zu erreichen.

Die Nachforschungen fanden ihre größte Schwierigkeiten in den ungenauen Angaben der Eltern. Die Ursachen dafür lagen teils in einem Unvermögen, die Geschehnisse in der Frühschwangerschaft zu beurteilen, teils in der psychischen Einstellung einem Tabu gegenüber, dessen Erörterung als verletzender Eingriff empfunden wurde.

Die Hälfte der betroffenen Mütter gaben bei persönlichen Befragungen im Rahmen eines Hausbesuches bzw. bei Bestellung in die Klinik Vorkommnisse kurz vor und in den ersten 2 Monaten der Schwangerschaft zu Protokoll. Der Rest der Informationen wurde an Hand präziser Fragebögen gewonnen. Neben Auskünften der zuständigen Ärzte und Hebammen, wurden klinische Daten, Diagnosen, Operations- und Sektionsbefunde berücksichtigt.

Von den 62 erfaßten Neugeborenen waren 50 wegen angeborenen Atresien und Stenosen der Speiseröhre, 12 wegen Verschlüssen am Duodenum operiert worden.

Die geringe Zahl der Patienten erlaubt keine absolute Aussage. Da jedoch kaum eine Klinik über so umfangreiches Patientengut verfügt, liegt der Wert dieser Untersuchung in einem Beitrag zu weiteren, größeren Sammelstatistiken. Nur dieser Weg kann zu sicheren Ergebnissen führen.

Die Auswertung der Antworten bezüglich der Kausalfaktoren ergab folgende Resultate:

Mit zunehmendem Alter der Mütter fand sich, bezogen auf Mütter mit gesunden Kontrollkindern, eine erhöhte Mißbildungsrate.

Die Untersuchung der Geschlechtsverteilung der betroffenen Kinder ergab ein Überwiegen des männlichen Geschlechts gegenüber dem weiblichen von fast 2 : 1; bei Oesophagusatresien 66 : 34 (in Prozenten), bei Duodenalstenosen

Von 50 Oesophagusatresien waren 20 kombiniert mit anderen Mißbildungen in erster Linie am Herz und Aorta, dann Rectum, Urogenitalsystem und Hand. Bei den 12 Duodenalstenosen fanden sich 6 Kombinationsfälle, vor allem mit Mongolismus, Herz und Aorta.

Von den 50 Kindern mit Oesophagusatresien waren 11 unehelich gezeugt worden. Bei den 12 Duodenalstenosen war dies nur einmal der Fall.

21 % der Mütter berichten über Blutungen in der Frühschwangerschaft, deren Ursache jedoch nicht mehr genau zu eruieren waren.

Der Schwangerschaft mit mißgebildetem Kind waren in 13 % der Fälle ein Abort vorausgegangen.

Bezüglich der raschen Geburtenfolge fanden sich keine Anhaltspunkte für einen Kausalfaktor.

Durch ungenügende Angaben der Mütter konnte kein Rückschluß auf Beziehungen zu Abtreibungsversuchen gewonnen werden.

8 % der Frauen gaben an, in der Frühschwangerschaft unter ungewohnt schwerer körperlicher Belastung gestanden zu haben.

Die teratogene Wirkung von Medikamenten in der Frühschwangerschaft fand keine Bestätigung.

Dasselbe war bei ionisierenden Strahlen der Fall.

Mangelernährung und Hyperemesis gravidarum ergaben keinen Anhaltspunkt für mögliche exogene Bedingtheit dieser Mißbildungen.

Aus der kleinen Serie der befragten Mütter konnte kein Hinweis für Mitwirkung seelischer Belastungen gefunden werden.

Ebenso fand sich kein Einfluß von Stoffwechselerkrankungen.

Der an sich bewiesene teratogene Faktor der Infektionskrankheiten fand infolge der unzureichenden Angaben keine Bestätigung.

Die Nachfrage über etwaige endogene Bedingtheit der Verschlüsse am Oesophagus und Duodenum ergaben keinen Anhalt für ein gehäuftes familiäres und somit genbedingtes Auftreten dieser Mißbildung.

Es war interessant festzustellen, daß in über einem Drittel der katamnestischen Angaben eine völlig ungestörte Schwangerschaft zu Protokoll gegeben wurde. In 28 Fällen konnte kein sicherer Zusammenhang zwischen den Angaben und der bestehenden Mißbildung gefunden werden.

Hierbei erschienen die angegebenen Einflüsse mit großer Wahrscheinlichkeit nicht als teratogene Faktoren in Frage zu kommen.

Bei den restlichen 14 Müttern fanden sich jedoch in der Frühschwangerschaft störende Vorkommnisse, die aller Voraussicht nach als Mißbildungsursache zu erwägen sind.

Es wird noch viel intensive Forschungsarbeit erfordern, um Licht in das Dunkel dieses komplexen und vielfältigen Geschehens zu bringen. Denn wer vermag zu sagen, ob es sich hier nicht letztlich im Sinne NACHTSHEIM um ein kompliziertes Zusammenspiel exogener und endogener Faktorenkomplexe bei der Entstehung von Atresien und Stenosen im oberen Verdauungstrakt handelt.

F LITERATURVERZEICHNIS

- BELTZ, L.: Zur Pathogenese von Oesophagusatresien, Oesophago-trachealfisteln und Oesophagusstenosen.
Zbl. allg. Path. Anat. 104:49, 1962
- BROWN, R.K. and Brown E. G.: Congenital esophagus anomalies.
Surg. Gynec. Obstet. 91:545, 1950
- FARQHAR, J. W.: The child of the diabetic woman.
Arch. Dis. Childh. (London) 34:76, 1959
- FISCHER, W.: Duodenum. Kapitel im Handbuch der speziellen, pathol. Anatomie und Histologie v. F. Henke u. O. Lubarsch Bd. IV, Teil I, Berlin:Springer 1926
- FLUSS, Z. and K. J. POPPEN.: Embryogenesis of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. A hypothesis based on associated vascular anomalies.
Arch. path. 52:168, 1951
- FORSHALL, J.: Esophageal Atresie
Brit. J. Surg. 35:58, 1947
- FORSSNER, H.: Über pathol. Anatomie und Ätiologie der angeb. Darm- und Oesophagusatresien nebst einer Studie über die früheste Entwicklung des Verdauungskanal.
Abt. I, 1906
- FUHRMANN, W.: Genetische und exogene Faktoren in der Ätiologie der angeb. Angiocardiopathien.
Habil.-Schr. Berlin 1961
- GÄRTNER, F.: Multiple Atresien und Stenosen des Darmes bei einem Neugeborenen.
Jb. Kinderhk. 20:403, 1883
- GIFFHORN, H.: Beitrag zur Ätiologie der kongen. Atresien des Oesophagus mit Oesophago-trachealfistel.
Virchows Arch. path. Anat. 192:112, 1908
- GROB, M.: Lehrbuch der Kinderchirurgie
Stuttg. 1957, Georg-Thieme Verl.
- GROSS, R.E.: The surgery of infancy and childhood.
Philadelphia 1953

- GROW, J.B.: Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula.
J. Amer. med. Ass. 152:1614, 1953
- HAPPICH, C.: Über Oesophagusmißbildungen
Diss. Marburg 1905
- HIRSCHSPRUNG, H.: Die angeb. Verschlüsse der Speiseröhre.
Schmidts Jb. ges. Med. 117:310, 1863
- INGALLAS, Th. H. and R. Prindle: Esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. Epidemiologic and teratologic implications.
New. Engl. J. Med. 240:987, 1949
- IPSEN und Okkels.: Acta pathol. Scand. (Kopenhagen)
Suppl. 11, 141, 1932
- KEITH, A. and J.E. Spicer.: The cases of malformation of the tracheoesophageal fistula.
J. Anat. (London) 41:52, 1906
- KIRCHMAIER, H.: Oesophagusatresien
Wien Klin. Wschr. 1953, 652
- KLEBANOW, D.: Hunger und psychische Erregungen als Ovar- und Keimschädigung.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 12:812, 1948
- KLEBANOW, D. u. Hegnauer, H.: Zur Frage der Kausalgenese von angeb. Mißbildungen.
Med. Klinik 1198:1233, 1950
- KREUTER: Die angeb. Verschlüssen u. Verengungen des Darmkanals im Lichte der Entwicklungsgeschichte.
Habil.-Schr. Erlangen 1905
Dtsch. Zschr. Chirg. 79:1, 1905
- LADD, W.E.: The surgical treatment of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula.
New. Engl. J. Med. 230:625, 1944
- LADWIG, A.: Ein bemerkenswerter Fall von Mißbildung des Oesophagotrachealrohres.
Zbl. allg. Path. u. path. Anat. 31:613, 1921
- LANDAUER, W.: Hereditary abnormalities and their chemically induced phenocopies.
Growth. Symp. 12:171, 1948
- LANGMANN, J.: Esophageal atresia accompanied by a remarkable vessel anomaly.
Arch. chir. neerl. 4:39, 1952

- I ATEINER, M.: Ein Fall von angeb. Oesophagusatresie mit Trachealkommunikation.
Wien, Klin. Wschr. 22:53, 1909
- LENZ, W.: Die Abhängigkeit der Mißbildungen vom Alter der Eltern.
Verh. Dtsch. Geeil. inn. Med. Kongr. 1958
- LERNER, I. M.: Genetic Homöostasis.
Oliver and Boyd, Edinburg-London, 1954
- LOUW I. H.: Congenital, intestinal atresia, observations on its origin.
Lancet 1955 II, 1065
- MAC DONALD, A. D.: Maternal Health and congenital defect, a prospective investigation.
New England. J. Med. 258:767, 1958
- MAC KENZIE, M.: Malformation of the esophagus.
Arch. Laryng. 1:30, 1880
- MEY, R.: Hyperemesis gravidarum als mögliche exogene Ursache angeb. Mißbildungen.
Zbl. Gyn. 80:1785, 1958
- MURPHY, D. P.: Intervals between pregnancies of mothers giving birth to congen. malformed children.
Surg. Gynec. Obstet. (Chicago) 63:593, 1936
- NACHTSHEIM, H.: Die Bedeutung genetischer Faktoren für die Entstehung von Mißbildungen beim Menschen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 64. Kongr. 1958
- Zusammenspiel u. Gegenspiel von genen und exogenen Faktoren bei der Entstehung angeb. Anomalien.
Dtsch. Med. Wschr. 86:330, 1961
- NAVRATIL, E.: Diabetes und Schwangerschaft.
Med. Klin. 45:1193, 1950
- OBERNIEDERMAYR, A.: Lehrb. Chirurg. u. Orthop. d. Kindesalt.
B. II, Springer-Verlag, Göttingen, 1959
- POLITZER, G. u. K. Portele: Die formale Genese der kongen. Oesophagusatresien und Oesophagotrachealfisteln.
Beitr. path. Anat. 114:155, 1954
- POSTLETHWAIT, R. W.: Mechanical strength of esophageal anastomoses.
Ann. Surg. 133:472, 1951
- REHBEIN, F.: Oesophagusatresie
Vort. 78. Tagg. Dtsch. Ges. Chirg. 1961

- Duodenalstenosen- Duodenalatresien
Dtsch. Med. Wschr. 24:1240, 1963
- ROSENTHAL, A. H. : Oesophagusatresien
Arch. f. Path. 12:756, 1931
- RÜBSAAMEN, H. : Mißbildung durch Sauerstoffmangel im Experiment
und in der menschl. Pathologie.
Naturwissenschaft 42:319, 1955
- SALLER, K. : Über die Häufigkeit von Mißbildungen in Bayern.
M. Med. Wschr. 106:737, 1964
- SANDEGARD, E. : The treatment of esophageal atresia.
Arch. Dis. Childh. 32:475, 1957
- SCHEGA, W. : Oesophagusatresie
Dtsch. Med. Wschr. 86:1503, 1961
- SCHMID, F. : Oesophagusatresien
Kinderärztliche Praxis 18:480, 1950
- SCHMITZ, F. : Formale Genese der Oesophagusmißbildungen.
Virch. Arch. path. Anat. 247, 1923
- SCHRIDDE, H. : Über die Epithelproliferationen in d. embryonalen
menschl. Speiseröhre.
Virchows Arch. 191
- SCHWALBE, E. : Morphologie der Mißbildungen des Menschen.
Bd. 3, 3 1927
- STIEVE, H. : Der Einfluß des Nervensystems auf Bau und Leistung
der weiblichen Geschlechtsorgane des Menschen.
Akad. Verl. Leipzig 1942
- STOLOWSKY, H. J. : Kongen. Oesophagusatresie und Oesophagotracheal-
fistel beim Neugeborenen.
Z. Geburtsh. Gynäk. 151:21, 1958
- TANDLER. : Zur Entwicklungsgeschichte des menschl. Duode-
nums in frühen Embryonalstadien.
Morph. J. Bd. 29, 1900
- THOMAS, H. : Das klinische Bild der Oesophagusmißbildungen bei
Neugeborenen.
Zschr. Kinderhk. 75:465, 1954
- WANKE, R. : Oesophaguschirurgie im Kindesalter.
Med. Kli. 48:431, 1953
- WEYERS, H. : Oesophagusmißbildungen
Zschr. laryng. 31:69, 1952

- WINTER, G.F. u. A. Pätz.: Die Mißbildungshäufigkeit in Berlin und Umgebung in den Jahren 1950-1956.
Arch. Gynäk. 190:404, 1958
- WINTZ, H.: Handbuch für Gynäkologie, herausg. v. Veit-Stoekelm
Bd. 4, 2; 1. Teil 323, Verl. I.F. Bergmann, München.
- WOITA, H.: Zur Entstehung der angeb. Oesophagusatresien mit
Oesophagotrachealfistel.
Anat. Anz. 107:221, 1956
- COHLAN, Sq.: Teratogenetic Agents and congenital Malformations
J. Pediatr. 63:650, 1963.
- STERN, C.: Grundlagen der menschlichen Erblehre.
Musterschmidt-Verlag, Göttingen, 1955.
- VOGEL, F.: Lehrbuch der allgemeinen Humangenetik
Springer-Verlag, Berlin, 1961.

Nachwort :

Herrn Prof. Dr. A. OBERNIEDERMAYR danke ich sehr für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. MAIER für die Anregungen und Ratschläge bei der Durchführung des Themas.

Lebenslauf

Am 1. Februar 1937 wurde ich als siebtes Kind des FRIEDRICH THIEL und seiner Ehefrau PAULA THIEL geb. SCHULER geboren.

Vom Herbst 1943 bis Frühjahr 1951 besuchte ich die Volksschule in Laupheim, danach bis Frühjahr 1956 das Progymnasium im Internat zu Sößen. Vom Frühjahr 1956 an ging ich auf das Mädchengymnasium St. Agnes in Stuttgart und machte dort im Februar 1959 die Reifeprüfung.

Das Studium der Medizin begann ich in Tübingen, dann studierte ich in München weiter und machte im Oktober 1960 die wissenschaftliche Vorprüfung und im Wintersemester 1962 die ärztliche Vorprüfung. Hier legte ich im Frühjahr 1965 das Staatsexamen ab.

